

Les effets secondaires dermatologiques des antirétroviraux (ARV)

Cutaneous side effects of antiretroviral drugs

Kane A, Niang S, Kébé M, Ly F, Diallo M, Dieng MT, Ndiaye B.

Service de Dermatologie CHU Le Dantec –Dakar BP3001

Correspondance : Dr Suzanne Oumou Niang Tel 00 221 569 89 52/00 221 821 57 49 Email : suzeoumou@yahoo.com

RESUME

L'objectif de ce travail était de recenser les différents effets secondaires cutanés rencontrés chez les sujets séropositifs sous traitement antirétroviral. Une étude prospective transversale effectuée en Dermatologie et au Centre de Traitement Ambulatoire d'une durée de 6 mois a permis de recenser 84 effets secondaires chez 38 malades (13.5%) répartie entre 6.1% de toxidermies dont 3 graves (2 syndrome de Steven Johnson et un DRESS), 3.5% de syndrome de restauration immunitaire dont 2 zonas ,4 herpès et 3.9% de lipodystrophies .Les principales drogues impliquées étaient la Névirapine , l'Éfavirens et la Zidovudine dans les toxidermies , les antiprotéases et la Stavudine dans les lipodystrophies .Le délai d'apparition était en moyenne de 16.9 jours pour les lipodystrophies. Le délai d'apparition était en moyenne de 16.9 jours pour les toxidermies, 41.51% pour le SRI et 40,72 mois pour les lipodystrophies.

Mots clefs : toxidermies, lipodystrophies, syndrome de restauration immunitaire

Summary

The goal of our study was to report cutaneous side effects of anti retroviral drugs. For this purpose we performed a transversal prospective trial during 6 monthin the dermatological department and in the out patients management department of Dakar. Heighty four (84) cutaneous side effects were encountered in 38 HIV infected patients. There were 6,1% of toxidermies, severe in 3 cases (2 Stevens Johnson syndrome d 1 DRESS), 3,5% of immunity restoration syndrome (2 zonas, 4 herpes) and 3,9% of lipodystrophy. The putative drugs of toxidermies were Nevirapine, Effavirenz and Zidovudine and antiproteases and Stavudine were the cause of lipodystrophy. The duration before apparitions of the lesions was 16,9 days for toxidermies, 45,5% for immunity restoration syndrome and 40,72 months for the lipodystrophy.

Keys words: toxidermies; lipodystrophy, immunity restoration syndrome.

INTRODUCTION

Le traitement anti-rétroviral (ARV) a suscité beaucoup d'espoir et amélioré considérablement la longévité des patients séropositifs. Il regroupe de nos jours plusieurs molécules (1) classées en inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), en inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), en antiprotéases (AP). Du fait de l'accessibilité à cette trithérapie, des effets secondaires sont de plus en plus rapportés parmi lesquels les manifestations dermatologiques occupent une place importante. Les toxidermies (2) et les lipodystrophies (3) ont été les premières décrites ; ensuite récemment le syndrome de restauration immunitaire (4). L'objectif de ce travail était de recenser les différents effets secondaires cutanés rencontrés à Dakar et de déterminer leurs profils épidémiologiques et diagnostiques chez les sujets séropositifs sous ART.

MATERIEL ET METHODES

Une étude prospective transversale a été effectuée dans le service de Dermatologie de l'hôpital Aristide Le Dantec et au Centre de

Traitement Ambulatoire (CTA) de l'hôpital de Fann du 01 /10/2004 au 15/04/05. Elle a ciblé tous les malades séropositifs concernés par l'Initiative Sénégalaise d'Accès aux ARV (ISAARV). Les effets secondaires dermatologiques ont été diagnostiqués par un dermatologue ou un infectiologue. L'affirmation d'une toxidermie à un médicament donné était basée sur les critères d'imputabilité intrinsèques et extrinsèques. Le syndrome de restauration immunitaire était défini par tout phénomène inflammatoire et infectieux survenu dans les premières semaines suivant l'initiation d'un traitement ARV efficace. L'efficacité du traitement était objectivée par une amélioration clinique et une élévation du taux de CD4, la charge virale n'ayant pu être dosée. Une lipodystrophie correspondait à une fonte graisseuse ou une hypertrophie. La prise en charge consistait à l'arrêt du médicament impliqué en cas de toxidermie grave ou de signe de gravité et en son remplacement par un autre du même groupe. Un traitement symptomatique (antihistaminiques, antiseptiques, émollients) était effectué et une corticothérapie par voie générale en cas de syndrome d'hypersensibilité

médicamenteux (SHM). Il était associé à un traitement étiologique en cas de SRI

RESULTATS

Epidémiologie

Sur 280 malades suivis, 38 ont présenté des effets secondaires soit 13,5%. Ils étaient répartis entre 19 hommes et 19 femmes. Les effets secondaires étaient au nombre de 84, un malade pouvant présenter plusieurs effets secondaires. Les effets secondaires étaient à type de toxidermies dans 19 cas (43,2%), de SRI dans 14 cas (31,8%), de lipodystrophies dans 11 cas (25%). L'âge moyen des patients était de 38 ans avec des extrêmes de 23 et 55 ans. Il était de 36 ans pour les toxidermies, 36 ans pour les SRI et 43 ans pour les lipodystrophies. Le sérotype était HIV1 dans 84% des cas, HIVII dans 13% des cas et HIVI+HIVII dans de 3% cas. La classification selon le stade évolutif retrouvait un stade B dans 66% (25 cas), un stade C dans 13,34%. Il n'y avait pas de malade au stade A. Le taux de CD4 moyen était de 196 éléments/mm³. Il était de 135,38 éléments/mm³ pour les toxidermies, 110 éléments/mm³ pour le SRI et 343 éléments/mm³ pour les lipodystrophies.

Diagnostic

Les toxidermies

Dix neuf cas de toxidermies ont été recensés. Elles représentaient ainsi 43,2% de l'ensemble des effets secondaires. Huit formes cliniques étaient notées dont un exanthème maculopapuleux (EMP) dans 7 cas (36%), un syndrome de Steven Johnson (SSJ) dans 2 cas, un SHM dans 1 cas, un prurit généralisé dans 3 cas. Des troubles pigmentaires étaient retrouvés dans 7 cas (36%) à type de mélanonychies longitudinales en bande dans 4 cas, d'hyperpigmentation palmaire dans 1 cas, de mélanodermie diffuse dans 1 cas et de photoallergie dans 1 cas. Le délai d'apparition était en moyenne de 16,9 jours avec des extrêmes de 1 à 380 jours. Se référant aux critères d'imputabilité, la Nevirapine a été jugée responsable dans 10 cas (52,6%) avec 5 cas d'EMP, 2 cas de SSJ (cf photo1), 1cas de SHM, 2 cas de prurit isolé. Elle a été remplacée par l'Efavirens dans 3 cas et la Nelfinavir dans 1 cas. L'Efavirens était incriminé dans 1 cas d'EMP de même que la Didanosine. L'indinavir a été imputé dans 1 cas de prurit et 1 cas de photoallergie, la Zidovudine dans 6 cas de troubles pigmentaires.

Le SRI

Quatorze cas ont été recensés chez 10 malades. Il était à type d'herpès génital récurrent dans 4 cas (cf photo2), de zona dans 2 cas, de candidoses buccales dans 2 cas, et respectivement dans 1 cas pour la leucoplasie linguale chevelue, le psoriasis palmaire, la dermite séborrhéique, la tuberculose

ganglionnaire, la folliculite du cuir chevelu, le prurigo et le molluscum contagiosum. Le délai d'apparition était en moyenne de 41,91 avec des extrêmes de 10 à 90 jours.

Les lipodystrophies

Onze cas ont été identifiés dont 5 cas de gynécomastie (cf photo 3), 4 cas de lipohypertrophie abdominale, 4 cas de lipoatrophie du visage. Le délai d'apparition était 40,72 mois avec des extrêmes de 10 à 77 mois. L'indinavir associé à la stavudine était à l'origine de 3 gynécomasties et 2 cas de lipohypertrophies du visage, l'association nelfinavir et stavudine dans 1 cas de gynécomastie, la stavudine seule dans 1cas de lipodystrophie tronculaire (dos et abdomen) et 1 gynécomastie, l'association Didanosine-Lamivudine-Efavirens dans 4 cas dont 3 cas de gynécomastie et 1 cas de lipoatrophie du visage.

Evolution

L'évolution a été favorable dans 1 cas de SSJ, 1 cas de SHM, 7 cas de EMP. Un décès par choc septique a été noté dans 1 cas de SSJ. Le prurit a persisté dans 3 cas. Les troubles pigmentaires ont régressé dans tous les cas dans des délais de 1 à 3 mois. Quant aux lipodystrophies, l'évolution a été stationnaire chez 10 malades. Elle a été atténuée dans 1cas après remplacement de l'association Stavudine-Didanosine-Indinavir par celle Combivir-Nevirapine. Le SRI avait régressé dans un délai de 2 à 4 semaines chez tous les malades.

COMMENTAIRES

Notre étude a rapporté les différents effets secondaires cutanés des ARV répartis en toxidermie (43,2%), SRI (31,8%), et lipodystrophies (25%). Ces effets secondaires apparaissaient de manière précoce dans les toxidermies (16,09 jours) comme cela a été démontré par Rotonda et coll (5) et dans le SRI (41,91jours). Ils sont plus tardifs dans les lipodystrophies (40,72 mois). La fréquence des toxidermie est supérieure à celle de Barner et al (6) qui avaient retrouvé un taux de 35%. Les formes cliniques prédominantes étaient représentées par l'EMP (36%) apparu dans un délai moyen de 16,09 jours comme démontré par Rotonda et coll (5), des troubles pigmentaires (36%) suivis du prurit généralisé, du SSJ et du SHM. Les INNTI sont les médicaments les plus incriminés et parmi eux la Névirapine.. Elle a été ainsi imputée dans 52,6% des cas dépassant de loin le taux de 6,6% retrouvée par Barner (3). Elle a induit 5 cas de EMP, 2 cas SSJ dont 1 mortel, 1cas de Dress, 2 cas de prurit isolé. La responsabilité de la Névirapine dans le SSJ ou le syndrome de Lyell a déjà été notée par de nombreux auteurs (2,7). Elle serait du au non respect de la période d'induction qui consiste à démarrer par une demie dose (200mg au lieu de 400mg) pendant 2

semaines (2). L'arrêt impératif de cette molécule en cas de signe de gravité obéit aux recommandations de Caumes et Roujeau (2,8). Dans notre étude, son remplacement par l'Éfavirenz n'a entraîné aucune autre réaction. Le risque croisé avec l'Éfavirenz est faible (9), elle n'est que de 13%. Cependant elle peut être à l'origine de toxidermies. Son incrimination dans la littérature est de 34% (2), dans notre série elle n'a été que de 5,2% sous forme d'EMP. Parmi les INTI, seule la Zidovudine a été incriminée. Elle est responsable des hyperpigmentations de la peau et des phanères (10). Quant à l'Indinavir (11) son implication est rare. Seul un cas a été rapporté dans la littérature. Dans notre série nous en avons recensé un cas sous forme de SSJ. Et il en est de même de la Didanosine (12). Dans les lipodystrophies, les antiprotéases et la Stavudine sont les plus incriminées (3). Leur prise en charge fait appel à des techniques de comblement par la chirurgie plastique (3). Quant au SRI, les manifestations sont plus variées. Beaucoup d'entre elles n'avaient pas été signalées dans la littérature. C'est le cas de l'herpès récurrent (4 cas), de la leucoplasie orale chevelue (1 cas) et du psoriasis palmaire. Par contre certains d'entre eux l'ont été comme le zona (13), la tuberculose pulmonaire (14), la folliculite du cuir chevelu (15).

CONCLUSION

La survenue d'un effet secondaire cutané est fréquente au cours du traitement par ARV. La Névirapine est la molécule la plus incriminée dans les toxidermies, les antiprotéases et la Stavudine dans les lipodystrophies. Une bonne éducation des patients peut permettre la prise en charge précoce de ces complications.

REFERENCES

1. Drobacheff C, Laurent R. Antirétroviraux. In Dubertret L, Aractingi S, Bodemer C, Cribier B, Bachelez H, Choissidow O, Joli P. eds. *Thérapeutique dermatologique*; Flammarion Paris 2002:949-951.
2. Caumes Eric. Toxidermies et antirétroviraux chez les patients infectés par le HIV. *Retrot* 02/2000 :14p
3. Bouscarat F. Lipodystrophies. In Dubertret L, Aractingi S, Bodemer C, Cribier B, Bachelez H, Choissidow O, Joli P. eds. *Thérapeutique dermatologique*; Flammarion Paris 2002 :463-465.
4. Goebel FD. Immune reconstruction inflammatory syndrome, another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection* 2005;33:43-5.
5. Rotonda A, Ranella J, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinsberg JM, Ranella J. Severe cutaneous reactions associated with the use of HIV medications. *Acta Dermatol Venereol* 2003;83:1-9.

6. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998; 351:1133.
7. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY, Drlet BA. Nevirapine-associated Steven-Johnson syndrome. *Lancet* 1998; 351:567.
8. Roujeau JC et Stein RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med* 1994; 331:1272-1285.
9. Soriano V, Dona C, Barreiro, Gonzalez J. Is there cross-toxicity between nevirapine and Efavirenz in subjects developing rash? *AIDS* 2000; 14:1672-1673.
10. Ward HA, Fusso GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 12-930-A610; 1995,7p.
11. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir associated maculopapular eruption. *Pharmacotherapy* 1999;19:1328-30.
12. Parneix-spake A, Levy Y, Bustili-Garin S, Roujeau JC, Dubreuil ML. Didanosine as probable cause of Steven Johnson syndrome. *Lancet* 1992;340:857-858.
13. Tangsinmankong N, Brown CL, Sleasman JW, Emmanuel PJ. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:742-6.
14. Maccari F, Deschamps V, Duval X, Grossin M, Vilde JL, Cricko B. Skin manifestation of immune restoration syndrome in treated tuberculosis. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1028-30.
15. Holmes RB, Martins C, Horn T. The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients. *J Cut Pathol* 2002;29:93-5

ICONOGRAPHIE



Photo 1 : Syndrome de Steven Johnson à la Névirapine

Photo 1 : Steven Jonson's syndrom under nevirapin



Photo 2 : Herpès génital dans le cadre d'un syndrome de restauration immunitaire

Photo 2 : Genital herpes after imunity restitution



Photo 3: Gynécomastie bilatérale après 36 mois de traitement ARV

Photo 3 : bilateral brest development after 36 ARV treatment